

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-291117

(43)Date of publication of application : 05.11.1996

(51)Int.Cl.

C07C221/00  
B01J 27/232  
B01J 31/02  
C07D211/32  
C07D495/04  
C07F 7/18  
// C07B 61/00  
C07C317/14  
C07C321/28  
C07D303/48

(21)Application number : 07-096662

(71)Applicant : UBE IND LTD

(22)Date of filing : 21.04.1995

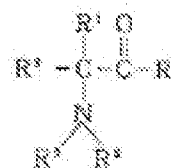
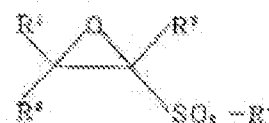
(72)Inventor : MIYATA HIROYUKI  
YAMAMOTO YASUHITO  
YOKOTA NAOYUKI  
ATAKA KIKUO

## (54) PRODUCTION OF ALPHA-AMINOKETONES

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain  $\alpha$ -aminoketone under mild condition in high yield and selectivity by an aminolysis reaction using an  $\alpha,\beta$ -epoxysulfone and a secondary amine.

CONSTITUTION: The objective  $\alpha$ -aminoketone of formula III is produced by reacting (A) an  $\alpha,\beta$ -epoxysulfone of formula I (R1 and R2 are each H or a hydrocarbon group such as a 1-10C alkyl, a 3-10C cycloalkyl, a 2-10C alkenyl or a 7-12C aralkyl; R3 is a hydrocarbon group same as R1 and R2 except for H; R4 is a hydrocarbon group such as a 1-10C alkyl or a 7-12C aralkyl) with (B) a secondary amine of formula II (R5 and R6 are each a hydrocarbon group selected from a 1-10C



alkyl, a 2-10C alkenyl and a 7-12C aralkyl or R5 and R6 together form a heterocyclic group which may have substituent) or its salt in the presence of a base in an organic solvent. The  $\alpha$ -aminoketone is useful as a synthetic intermediate for an antithrombotic agent having blood platelet coagulation inhibiting action.

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-291117

(43)公開日 平成8年(1996)11月5日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 221/00		7457-4H	C 0 7 C 221/00	
B 0 1 J 27/232			B 0 1 J 27/232	X
31/02	1 0 2		31/02	1 0 2 X
C 0 7 D 211/32			C 0 7 D 211/32	
495/04	1 0 5		495/04	1 0 5 A
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 12 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号	特願平7-96662	(71)出願人	000000206 宇部興産株式会社 山口県宇部市西本町1丁目12番32号
(22)出願日	平成7年(1995)4月21日	(72)発明者	宮田 博之 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部 興産株式会社宇部研究所内
		(72)発明者	山本 康仁 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部 興産株式会社宇部研究所内
		(72)発明者	横田 尚之 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部 興産株式会社宇部研究所内
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】  $\alpha$ -アミノケトン類の製造方法

(57)【要約】

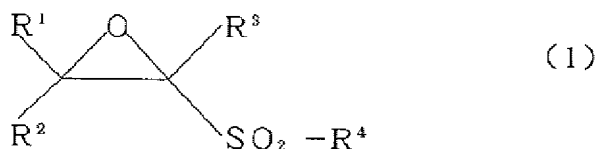
【目的】従来の製造方法に比べると、穏和な条件下、高収率で、選択率よく $\alpha$ -アミノケトン類を製造できる製造方法を提供する。

【構成】脱離基としてスルホニル基を導入した $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類と2級アミン類またはその塩類とを、塩基存在下、有機溶媒中で反応させる $\alpha$ -アミノケトン類の製造方法に係わる。

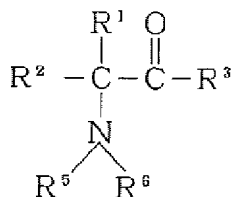
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は、同一または異なって、水素原子、炭化水素基(1)を示し、 $R^3$  は炭化水素基(1)を示し、 $R^4$  は炭化水素基(2)を示す。〕で表される $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類と、一般式(2)



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  は前記と同じ意味を示す。〕で表される $\alpha$ -アミノケトン類の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明の製法は、例えば2-(トープチルジメチルシリルオキシ)-5-[1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソプロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ〔3,2-c〕ピリジンなどの $\alpha$ -アミノケトン類の製法に関する。前記の $\alpha$ -アミノケトン類は、血小板凝集抑制作用をもつ抗血栓剤を合成する際の中間体として有用である。

【0002】本発明の製法によって得られる目的化合物において、例えば2-(トープチルジメチルシリルオキシ)-5-[1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソプロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ〔3,2-c〕ピリジンは、例えば特願平6-244141号公報に記載された方法に準じて、酸無水物と、塩基とアシル化触媒の存在下に反応させて、血小板凝集抑制作用をもつ2-アシルオキシ-5-[1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソプロピル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ〔3,2-c〕ピリジンに誘導される。

【0003】

【従来技術】従来の2-アミノケトン類の製法としては、以下に示すような方法がある。

・ジャーナル オブ オルガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry、第24巻、478頁、1956年)には、2級アミンと $\alpha$ -ハロケトン類とを用いて反応させる方法が記載されている。しかし、この方法は、位置選択的にハ

【化2】



〔式中、 $R^5$ 、 $R^6$  は、同一または異なって、炭化水素基(3)を示すか、 $R^5$ 、 $R^6$  は結合して置換されていてもよい複素環を示していてもよい。〕で表される2級アミンまたはその塩とを、塩基存在下に、有機溶媒中で、反応させることを特徴とする、一般式(3)

【化3】

(3)

ロゲン化されたカルボニル化合物が、容易に入手可能で、また熱的にも安定である化合物に限定され、さらに副反応により収率が低いという点で問題があった。

・ケミカル レビューズ (Chemical Reviews、第64巻、81頁、1964年)には、ケトキシムとp-トルエンスルホニルクロライドから得られるオキシムトシレート類(例えばベンジルメチルケトンオキシムトシレート)とナトリウムエチラートを使用した、アジリンあるいはナイトレン中間体を経由する分子内求核置換反応によって $\alpha$ -アミノケトン(例えば1-アミノ-1-フェニル-2-プロパノン)が得られるNieber転位反応が記載されている。しかし、この方法は無置換アミノ基のみの導入に限られ、また収率が低いという点で問題があった。

・テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters、第25巻、2977頁、1984年)には、アシルクロライドのシアン化銅を用いた処理によって得られるアシルシアニド類(例えば1-シアノ-2-フェニル-1-エタノン)を、過剰の無水酢酸の存在下、亜鉛/酢酸を用いた選択的還元反応させ、次いで酸加水分解による $\alpha$ -アミノケトン(例えば1-アミノ-3-フェニル-2-プロパノン)が得られる反応が記載されている。しかし、この方法は $\alpha$ -アシルメチルアミン類の合成には有用であるが、適応範囲が狭く、本願には適用できないという点で問題があった。

【0004】・ジャーナル オブ オルガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry、第27巻、4392頁、1962年)には、エポキシエーテル類(例えば1,2-エポキシ-1-メトキシ-2-メチル-1-フェニルプロパン)とアミン類(例えばピペリジン)とを反応させ、 $\alpha$

ーアミノケトン類（例えば1-フェニル-2-メチル-2-(1-ピペリジノ)-1-プロパノン）を得る方法が記載されている。しかし、この方法はフェニル $\alpha$ -アミノケトン類の合成には有用であるが、適応範囲が狭く、本願には適用できないという点で問題があった。

、ケミストリー レターズ (Chemistry Letters、第巻、585頁、1982年) には、エポキシ化合物として、脱離基であるスルフィニル基を導入した $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホキシド類のアミノリシス反応が記載されている。しかし、この反応は、穏和な条件下で目的物が得られるという利点はあるが、この反応においてスルホキシドの脱離によって生じるスルフェン酸は、一般に不安定であり、スルフェン酸二分子の脱水によりチオールスルフィナートが発生、さらに不均化して、極めて悪臭を持つジスルフィドおよびチオールスルホナートを発生させる欠点があり、さらに収率よくアミノケトン類を得るためにはアミンを大過剰に加える必要があるなどの点で問題があった。

【0005】従って、公知の～のいずれもが、 $\alpha$ -アミノケトン類を製造する場合の工業的製法としては、不満があった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】本発明者らは、前記公知の製法における問題点を解決すべく、 $\alpha$ -アミノケトン類の製造方法を鋭意検討した結果、エポキシ化合物として、脱離基であるスルホニル基を導入した $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類と、2級アミン類を用いたアミノリシス反応を用いれば、穏和な条件下、収率、選択率よく $\alpha$ -アミノケトン類を製造することを見出して本発明を完成するに至った。

【0008】本発明は、 $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類と2級アミン類とを、塩基の存在下、反応させる $\alpha$ -アミノケトン類の製造方法を提供することを目的とする。

【0009】本発明は、一般式(1)

【0010】

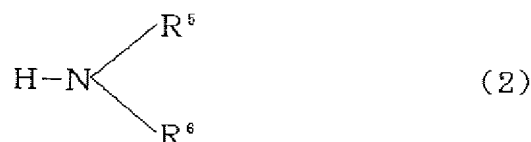
【化4】

【0011】〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は、同一または異なって、水素原子、炭化水素基(1)を示し、 $R^3$  は炭化水素基(1)を示し、 $R^4$  は炭化水素基(2)を示す。〕で表される $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類と、

【0012】一般式(2)

【0013】

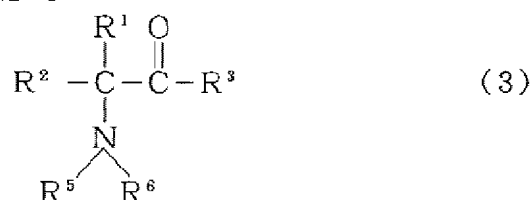
【化5】



【0014】〔式中、 $R^5$ 、 $R^6$  は、同一または異なって、炭化水素基(3)を示すか、 $R^5$ 、 $R^6$  は結合して置換されていてもよい複素環基を示していてもよい。〕で表される2級アミンまたはその塩とを、塩基存在下に、有機溶媒中で、反応させることを特徴とする、一般式(3)

【0015】

【化6】



【0016】〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  は前記と同じ意味を示す。〕で表される $\alpha$ -アミノケトン類の製造方法に関する。

【0017】本発明の好ましい態様は、以下の通りである。

【0018】1)  $R^1$ 、 $R^2$  が、同一または異なって、水素原子、炭素原子数1～10個のアルキル基、炭素原子数3～10個のシクロアルキル基、炭素原子数2～10個のアルケニル基、炭素原子数7～12個のアラルキル基；炭素原子数1～10個のアルキル基、炭素原子数2～10個のアルケニル基、炭素原子数1～10個のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていてもよい芳香族基を示し、 $R^3$  が炭素原子数1～10個のアルキル基、炭素原子数3～10個のシクロアルキル基、炭素原子数2～10個のアルケニル基、炭素原子数7～12個のアラルキル基；炭素原子数1～10個のアルキル基、炭素原子数2～10個のアルケニル基、炭素原子数1～10個のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていてもよい芳香族基を示し、 $R^4$  が炭素原子数1～10個のアルキル基、炭素原子数7～12個のアラルキル基；炭素原子数1～10個のアルキル基、炭素原子数1～10個のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示す一般式(1)で表される $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類であり、

【0019】 $R^5$ 、 $R^6$  が、同一または異なって、炭素原子数1～10個のアルキル基、炭素原子数2～10個のアルケニル基、炭素原子数7～12個のアラルキル基を示すか、 $R^5$ 、 $R^6$  が結合して置換されていてもよい複素環を示す一般式(2)で表される2級アミンまたはその塩である特許請求の範囲第1項に記載の製造方法。

【0020】2)  $R^1$ 、 $R^2$  が、同一または異なって、

水素原子、炭素原子数1～8個のアルキル基、炭素原子数2～8個のアルケニル基、炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、炭素原子数7～10個のアラルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示し、 $R^3$  が炭素原子数1～8個のアルキル基、炭素原子数2～8個のアルケニル基、炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、炭素原子数7～10個のアラルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示し、 $R^4$  がフェニル基を示す化合物である一般式(1)で表される $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類を示し、 $R^5$ 、 $R^6$  が、炭素原子数1～8個のアルキル基、炭素原子数2～8個のアルケニル基、炭素原子数7～10個のアラルキル基であるか、又は結合して、置換されていてもよいピペリジン、置換されていてもよい4, 5, 6, 7-テトラヒドロ〔3, 2-c〕チエノピリジン、モルホリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを示す一般式(2)で表される2級アミン類またはその塩である請求項1に記載の製造方法。

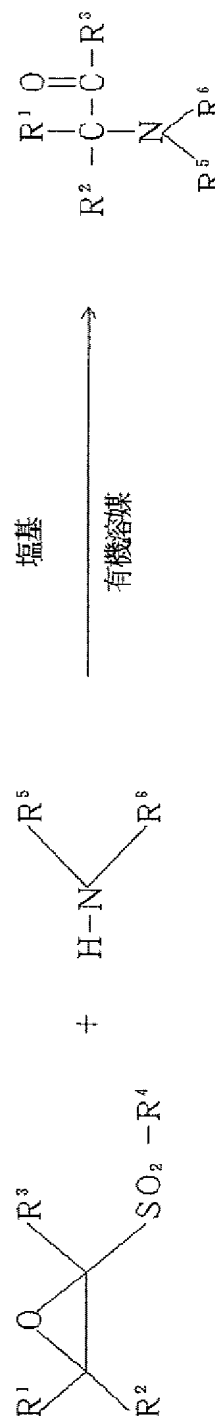
【0021】3)  $R^1$ 、 $R^2$  が、同一または異なって、水素原子、炭素原子数1～4個のアルキル基、炭素原子数3～5個のアルケニル基、炭素原子数3～6個のシクロアルキル基、炭素原子数7～8個のアラルキル基、フッ素原子で置換されていてもよいフェニル基を示し、 $R^3$  が、炭素原子数1～4個のアルキル基、炭素原子数3～5個のアルケニル基、炭素原子数3～6個のシクロアルキル基、炭素原子数7～8個のアラルキル基、フッ素原子で置換されていてもよいフェニル基を示す、 $R^4$  がフェニル基を示す化合物である一般式(1)で表される $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類であり、 $R^5$ 、 $R^6$  が結合して、ピペリジン、2-(ト-ブチルジメチルシリル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔3, 2-c〕ピリジンを示す一般式(2)で表される2級アミン類またはその塩である請求項1に記載の製造方法。

【0022】本発明の製法における主反応は、例えば次に示すような反応式(1)

【0023】

【化7】

反応式(1)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  は前記と同じ意味を示す。)

【0024】で示すことができる。

【0025】本発明の製法において使用する一般式(1)で表される $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  の炭化水素基(1)は、同一または異なって、炭素原子数1～10個である直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素原子数3～10個の直鎖状または分枝状のシクロ

アルキル基、

炭素原子数2～10個の直鎖状または分枝状のアルケニル基、

炭素原子数1～6個の直鎖状または分枝状のアルキル基部分を持つ炭素原子数7～12個のアラルキル基、置換基を有していてもよいアリル基、であればよい。

【0026】前記の炭素原子数1～10個のアルキル基としては、炭素原子数1～8個（特に炭素原子数1～4個）である直鎖状または分枝状のアルキル基が好ましく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基（異性体を含む）、ブチル基（異性体を含む）、ペンチル基（異性体を含む）、ヘキシル基（異性体を含む）、ヘプチル基（異性体を含む）、オクチル基（異性体を含む）、ノニル基（異性体を含む）、デシル基（異性体を含む）などを挙げることができ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基（異性体を含む）、ブチル基（異性体を含む）、ペンチル基（異性体を含む）、ヘキシル基（異性体を含む）、ヘプチル基（異性体を含む）、オクチル基（異性体を含む）であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基（異性体を含む）、ブチル基（異性体を含む）である。

【0027】前記の炭素原子数3～10個のシクロアルキル基としては、炭素原子数3～8個（とくに炭素原子数3～6個）である直鎖状または分枝状のシクロアルキル基が好ましく、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基（異性体を含む）、シクロペンチル基（異性体を含む）、シクロヘキシル基（異性体を含む）、シクロヘプチル基（異性体を含む）、シクロオクチル基（異性体を含む）、シクロノニル基（異性体を含む）、シクロデシル基（異性体を含む）などを挙げることができ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基（異性体を含む）、シクロペンチル基（異性体を含む）、シクロヘキシル基（異性体を含む）、シクロヘプチル基（異性体を含む）、シクロオクチル基（異性体を含む）であり、特に好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基（異性体を含む）、シクロペンチル基（異性体を含む）、シクロヘキシル基（異性体を含む）である。

【0028】前記の炭素原子数2～10個のアルケニル基としては、炭素原子数2～8個（特に炭素原子数3～5個）である直鎖状または分枝状のアルケニル基が好ましく、例えばエチレン基、プロピレン基（異性体を含む）、ブテン基（異性体を含む）、ペンテン基（異性体を含む）、ヘキセン基（異性体を含む）、ヘプテン基（異性体を含む）、オクテン基（異性体を含む）、ノネン基（異性体を含む）、デセン基（異性体を含む）などを挙げることができ、好ましくはプロピレン基（異性体を含む）、ブテン基（異性体を含む）、ペンテン基（異性体を含む）、ヘキセン基（異性体を含む）、ヘプテン基（異性体を含む）であり、特に好ましくはプロピレン

基（異性体を含む）、ブテン基（異性体を含む）、ペンテン基（異性体を含む）、ヘキセン基（異性体を含む）であり、さらに好ましくはプロピレン基（異性体を含む）、ブテン基（異性体を含む）、ペンテン基（異性体を含む）である。

【0029】前記の炭素原子数1～6個の直鎖状または分枝状のアルキル基部分を持つ炭素原子数7～12個のアラルキル基としては、炭素原子数7～10個（特に炭素原子数7～8個）である直鎖状または分枝状のアルキル基部分を持つ炭素原子数7～12個のアラルキル基が好ましく、例えばフェニルメチル基、フェニルエチル基（異性体を含む）、フェニルプロピル基（異性体を含む）、フェニルブチル基（異性体を含む）、フェニルペンチル基（異性体を含む）、フェニルヘキシル基（異性体を含む）などを挙げることができ、好ましくはフェニルメチル基、フェニルエチル基（異性体を含む）、フェニルプロピル基（異性体を含む）、フェニルブチル基（異性体を含む）であり、特に好ましくは、フェニルメチル基、フェニルエチル基（異性体を含む）である。

【0030】前記の、置換されていてもよいフェニル基は、置換基を有していないフェニル基、置換基を有しているフェニル基であればよい。

【0031】前記の『置換基を有するフェニル基の置換基』は、フェニル基の環上の置換位置が任意であり、前記のアルキル基、後記のハロゲン原子、アルコキシ基であればよい。

【0032】前記の『置換基を有するフェニル基の置換基』のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨード原子を挙げることができ、好ましくはフッ素原子、塩素原子であり、特にフッ素原子が好ましい。

【0033】一般式(1)で表される $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類において、『置換基を有するフェニル基の置換基』のアルコキシ基は、炭素原子数1～10個の直鎖状または分枝状のアルキル基部分を持つアルコキシ基であればよい。

【0034】前記の炭素原子数1～10個のアルコキシ基としては、炭素原子数1～8個（特に炭素原子数1～6個）である直鎖状または分枝状のアルキル基部分を持つアルコキシ基が好ましく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロボキシ基（異性体を含む）、ブトキシ基（異性体を含む）、ペンチルオキシ基（異性体を含む）、ヘキシルオキシ基（異性体を含む）、ヘプチルオキシ基（異性体を含む）、オクチルオキシ基（異性体を含む）、ノニルオキシ基（異性体を含む）、デシルオキシ基（異性体を含む）のような炭素原子数1～10個のアルコキシ基などを挙げることができ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、プロボキシ基（異性体を含む）、ブトキシ基（異性体を含む）、ペンチルオキシ基（異性体を含む）、ヘキシルオキシ基（異性体を含む）、ヘプ

チルオキシ基（異性体を含む）、オクチルオキシ基（異性体を含む）であり、特に好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基（異性体を含む）、ブトキシ基（異性体を含む）、ペンチルオキシ基（異性体を含む）、ヘキシルオキシ基（異性体を含む）である。

【0035】本発明の製法において使用する一般式（1）で表される $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類において、 $R^4$ の炭化水素基（2）は、同一または異なって、炭素原子数1～10個の直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素原子数1～6個の直鎖状または分枝状のアルキル基部分を持つ炭素原子数7～12個のアラルキル基、炭素原子数1～10個の直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素原子数1～10個の直鎖状または分枝状のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、であればよい。

【0036】前記の $R^4$ の炭素原子数1～10個の直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素原子数1～6個の直鎖状または分枝状のアルキル基部分を持つ炭素原子数7～12個のアラルキル基は、前記のアルキル基、アラルキル基でよい。本発明の製法において使用する一般式（1）で表される $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類において、 $R^4$ の炭素原子数1～10個の直鎖状または分枝状のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1～10個の直鎖状または分枝状のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基は、前記の置換されていてもよいフェニル基であり、『置換基を有するフェニル基の置換基』の炭素原子数1～10個の直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素原子数1～10個の直鎖状または分枝状のアルコキシ基、ハロゲン原子も、前記の『置換基を有するフェニル基の置換基』のアルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基であればよい。

【0037】本発明の製法で使用される一般式（1）で表される $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類としては、例えば、1, 2-エポキシ-2-シクロプロピル-1-フェニル-2-フェニルスルホニルエタン、1, 2-エポキシ-1-フェニル-2-フェニルスルホニルプロパン、1, 2-エポキシ-1-フェニル-2-フェニルスルホニルブタン、1, 2-エポキシ-1-フェニル-2-フェニルスルホニルペンタン、1, 2-エポキシ-1-フェニル-2-フェニルスルホニルヘキサン、1, 2-エポキシ-1-フェニル-2-フェニルスルホニルヘプタン、1, 2-エポキシ-1-フェニル-2-フェニルスルホニルオクタン、4, 5-エポキシ-5-フェニル-5-フェニルスルホニル-1-ペンテン、4, 5-エポキシ-5-フェニル-5-フェニルスルホニル-1-ヘキセン、4, 5-エポキシ-5-フェニル-5-フェニルスルホニル-1-ヘプテン、4, 5-エポキシ-5-フェニル-5-フェニルスルホニル-1-オクテン、

【0038】1, 2-エポキシ-1, 3-ジフェニル-2-フェニルスルホニルプロパン、2, 3-エポキシ-1, 3-ジフェニル-2-フェニルスルホニルプロパン、2, 3-エポキシ-1, 3-ジフェニル-2-フェニルスルホニルペンタン、1, 2-エポキシ-1, 3-ジフェニル-2-フェニルスルホニルブタン、2, 3-エポキシ-2-フェニル-3-フェニルスルホニルプロパン、2, 3-エポキシ-3-シクロプロピル-2-フェニルスルホニルプロパン、2, 3-エポキシ-2-フェニル-2-フェニルスルホニルブタン、2, 3-エポキシ-2-フェニル-3-フェニルスルホニルペンタン、2, 3-エポキシ-2-フェニル-3-フェニルスルホニルヘキサン、2, 3-エポキシ-2-フェニル-3-フェニルスルホニルオクタン、4, 5-エポキシ-5-フェニル-4-フェニルスルホニル-1-ヘキセン、4, 5-エポキシ-5-フェニル-4-フェニルスルホニル-1-ペンテン、7, 8-エポキシ-8-フェニル-7-フェニルスルホニル-1-オクテン、

【0039】1-シクロヘキシル-1, 2-エポキシ-2-シクロプロピル-1-フェニル-2-フェニルスルホニルプロパン、1-シクロヘキシル-1, 2-エポキシ-2-シクロプロピル-1-フェニル-2-フェニルスルホニルブタン、1-シクロヘキシル-1, 2-エポキシ-2-シクロプロピル-1-フェニル-2-フェニルスルホニルペンタン、1-シクロヘキシル-1, 2-エポキシ-2-シクロプロピル-1-フェニル-2-フェニルスルホニルヘキサン、1-シクロヘキシル-1, 2-エポキシ-2-シクロプロピル-1-フェニル-2-フェニルスルホニルオクタン、

【0040】5-シクロヘキシル-4, 5-エポキシ-4-フェニルスルホニル-1-ペンテン、6-シクロヘキシル-5, 6-エポキシ-5-フェニルスルホニル-1-ヘキセン、8-シクロヘキシル-7, 8-エポキシ-7-フェニルスルホニル-1-オクテン、1-シクロヘキシル-1, 2-エポキシ-3-フェニル-2-フェニルスルホニルプロパン、1-シクロヘキシル-1, 2-エポキシ-4-フェニル-2-フェニルスルホニルブタンなどの $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類（分子内のフェニル基は、前記の置換基を有していてもよい）を挙げることができる、

【0041】好ましくは、1, 2-エポキシ-2-シクロプロピル-1-フェニル-2-フェニルスルホニルエタン、4, 5-エポキシ-5-フェニル-4-フェニルスルホニル-1-ペンテン、1, 2-エポキシ-1-フェニル-2-フェニルスルホニルプロパンなどの $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類〔分子内のフェニル基は、前記の置換基（好ましくはハロゲン原子）を有していてもよい〕であり、

【0042】特に好ましくは、1, 2-エポキシ-2-シクロプロピル-1-（2-フルオロフェニル）-2-



フェニルスルホニルエタン、4, 5-エポキシ-5-(2-フルオロフェニル)-4-フェニルスルホニル-1-ペンテン、1, 2-エポキシ-1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルスルホニルプロパンである。

【0043】本発明の製法で使用される一般式(1)で表される $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類は、例えば参考例に記載した方法に準じて、 $\alpha$ -ハロゲン化アルキルスルホン類と対応するアルデヒド又はケトン類とを塩基の存在下に反応させる、例えばカナディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Canadian Journal of Chemistry, 第47巻、2875頁、1969年)に記載されている、いわゆるダルトン反応により誘導される。

【0044】本発明の製法で使用される一般式(1)で表される $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類のような、脱離基としてスルホニル基を分子内に持つ化合物を使用した場合、副生するスルフィン酸は安定であり、スルフィニル基を脱離基として分子内に持つ化合物を使用した場合と異なり、悪臭は発生せず、かつ反応終了時に水洗することで簡単に除去可能という利点がある。

【0045】本発明の製法で使用される一般式(2)で表される2級アミンの $R^5$ 、 $R^6$ の炭化水素基(3)は、同一または異なって、炭素原子数1~10個の直鎖状または分枝状のアルキル基、炭素原子数1~6個の直鎖状または分枝状のアルキル基部分を持つ炭素原子数7~12個のアラルキル基、炭素原子数2~10個の直鎖状または分枝状のアルケニル基、であればよい。

【0046】このようなアルキル基、アラルキル基、アルケニル基は、前記のアルキル基、アラルキル基、アルケニル基であればよい。

【0047】本発明の製法で使用される一般式(2)で表される2級アミンの $R^5$ 、 $R^6$ が、結合して置換されていてもよい複素環基を形成している場合の複素環としては、置換基を有していない複素環、置換基を有していてもよい複素環であればよい。

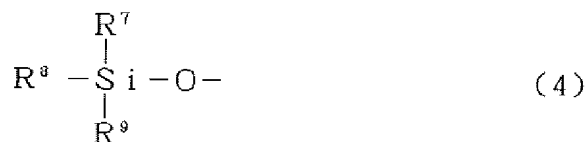
【0048】前記の置換基を有していない複素環としては、例えばピロール、2H-ピロール、ピリジンのような芳香族複素単環、ピロリン、ピロリジン、ピペリジンのような脂環式複素単環、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリンのような芳香族縮合複素環、インドリン、イソインドリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔3, 2-c〕ピリジンのような脂環式縮合複素環、モルホリンのようなヘテロ原子2個以上含む複素環を挙げることができ、好ましくはピペリジン、モルホリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔3, 2-c〕ピ

リジンである。

【0049】前記の『置換基を有する複素環の置換基』としては、複素環上の任意の位置に置換した、例えば、前記のアルキル基、一般式(4)

【0050】

【化8】



【0051】(式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ は、同一または異なって、アルキル基、芳香族基を示す。)で表されるトリ置換シリルオキシ基を挙げることができる。

【0052】一般式(4)で表されるトリ置換シリルオキシ基の $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ は、アルキル基、フェニル基を示す。このような、アルキル基、フェニル基は前記のアルキル基、置換基を有していないフェニル基であればよい。

【0053】前記のトリ置換シリルオキシ基としては、例えばトリメチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、トリプロピルシリルオキシ基、トリイソプロピルシリルオキシ基、トーブチルジメチルシリルオキシ基、トーブチルジフェニルシリルオキシ基などを挙げることができ、好ましくはトリイソプロピルシリルオキシ基、トーブチルジメチルシリルオキシ基、トーブチルジフェニルシリルオキシ基であり、特に好ましくはトーブチルジメチルシリルオキシ基である。

【0054】本発明の製法で使用される一般式(2)で表される2級アミンとしては、例えば、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン(異性体を含む)、ジブチルアミン(異性体を含む)、ジペンチルアミン(異性体を含む)、ジヘキシルアミン(異性体を含む)、ジペンチルアミン(異性体を含む)、ジオクチルアミン(異性体を含む)、メチルエチルアミン、メチルプロピルアミン(異性体を含む)、メチルブチルアミン(異性体を含む)、ジアリルアミン、ジエタノールアミン、

【0055】N-メチル-1-フェニルエチルアミン、N-メチル-2-フェニルエチルアミン、ピペリジン、2-メチルピペリジン、4-メチルピペリジン、モルホリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ〔3, 2-c〕チエノピリジン、2-トリイソプロピルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ〔3, 2-c〕チエノピリジン、トーブチルジメチルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ〔3, 2-c〕チエノピリジン、トーブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ〔3, 2-c〕チエノピリジンのような2級アミンを挙げることができ、好ましくは、ピペリジン、トーブチ

ルジメチルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラチエノ〔3, 2-c〕ピリジンである。

【0056】本発明の製法で用いられる一般式(2)で表される2級アミンは、その使用量が、 $\alpha$ ,  $\beta$ -エポキシスルホン類1モルに対して通常0.5~5モルの割合となる量が好ましく、特に1.0~3.0モルの割合となる量が好ましく、更に1.0~1.5モルの割合となる量が好ましい。

【0057】本発明の製法で用いられる一般式(2)で表される2級アミン類は、市販されているものはそのまま使用できるが、例えばト-ブチルジメチルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラチエノ〔3, 2-c〕ピリジンのようなト-ブチルジメチルシリルオキシ基で置換されている化合物は、例えば特願平6-244141号に記載した方法に準じて、5, 6, 7, 7a-テトラチエノ〔3, 2-c〕ピリジン-2-オンとト-ブチルジメチルクロロシランとを、トリエチルアミンの存在下に、反応させてト-ブチルジフェニルシリルオキシ-4, 5, 6, 7-テトラチエノ〔3, 2-c〕ピリジンに誘導できる。

【0058】本発明の製法で用いられる塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウムのような無機塩基、ピリジン、キノリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、トリエタノールアミン、ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、4-ピロジノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-5-ウンデセン、ジアザビシクロ〔2.2.2〕-オクタンなどの有機塩基などを挙げることができ、好ましくは炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、トリメチルアミン、トリエチルアミンであり、特に好ましくは炭酸カリウム、トリエチルアミンである。

【0059】本発明の製法で用いられる有機溶媒としては、反応に関与しないものであればとくに限定されないが、例えばジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系極性有機溶媒、アセトニトリル、ベンゾニトリルのようなニトリル系極性有機溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピリドン、ジメチルイミダゾリドンなどのアミド系極性有機溶媒、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系極性有機溶媒を挙げることができ、好ましくはアセトニトリル、ベンゾニトリルのようなニトリル系極性有機溶媒、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系極性有機溶媒であり、特に好ましくはアセトニトリル、塩化メチレンである。

【0060】本発明の製法で用いられる極性有機溶媒の

使用量は、通常 $\alpha$ ,  $\beta$ -エポキシスルホン類に対して、1.5~15倍量(重量/重量)の割合になる量が好ましく、特に5~10倍量(重量/重量)の割合になる量が好ましい。

【0061】本発明の製法における反応温度としては、通常使用する有機極性溶媒の沸点までの温度であればよいが、好ましくは0~200℃の範囲であり、特に好ましくは10~100℃の範囲である。本発明の製法における反応時間は、反応温度により著しく影響を受けるが、通常0.5~48時間で反応は完結する。

【0062】前記の本発明の製法で得られる一般式(3)で表される目的化合物の $\alpha$ -アミノケトン類は、前記の $\alpha$ ,  $\beta$ -エポキシスルホン類および2級アミン類によって規定される。そのような目的化合物の $\alpha$ -アミノケトン類としては、例えば

1-シクロプロピル-2-フェニル-2-(1-ピペリジノ)エタン、1-フェニル-1-(1-ピペリジノ)プロパン-2-オン、1-フェニル-1-(1-ピペリジノ)ブタン-2-オン、1-フェニル-1-(1-ピペリジノ)ペンタン-2-オン、1-フェニル-1-(1-ピペリジノ)ヘキサン-2-オン、1-フェニル-1-(1-ピペリジノ)ヘプタン-2-オン、1-フェニル-1-(1-ピペリジノ)オクタン-2-オン、1-フェニル-1-(1-ピペリジノ)-4-ペンテン-2-オン、1-フェニル-1-(1-ピペリジノ)-4-ヘキセン-2-オン、1-フェニル-1-(1-ピペリジノ)-4-ヘプテン-2-オン、

【0063】1-フェニル-1-(1-ピペリジノ)-4-オクテン-2-オン、1, 3-ジフェニル-(1-ピペリジノ)プロパン-2-オン、1, 4-ジフェニル-1-(1-ピペリジノ)-2-オン、1-シクロヘキシル-2-(1-ピペリジノ)プロパン-2-オン、1-シクロプロピル-2-フェニル-2-ジメチルアミノエタノン、1-フェニル-1-ジメチルアミノプロパン-2-オン、

【0064】1-フェニル-1-ジメチルアミノブタン-2-オン、1-フェニル-1-ジメチルアミノペンタン-2-オン、1-フェニル-1-ジメチルアミノヘキサン-2-オン、1-フェニル-1-ジメチルアミノヘプタン-2-オン、1-フェニル-1-ジメチルアミノオクタン-2-オン、1-フェニル-1-ジメチルアミノ-4-ペンテン-2-オン、1-フェニル-1-ジメチルアミノ-5-ヘキセン-2-オン、1-フェニル-1-ジメチルアミノ-6-ヘプテン-2-オン、1-フェニル-1-ジメチルアミノ-6-オクテン-2-オン、1, 3-ジフェニル-1-ジメチルアミノプロパン-2-オン、

【0065】1, 4-ジフェニル-1-ジメチルアミノブタン-2-オン、1-シクロヘキシル-1-ジメチルアミノプロパン-2-オン、N-(2-オキソ-1-フ

フェニルプロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、5-(2-オキソ-1-フェニルプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ〔3, 2-c〕チエノピリジン、2-( $\alpha$ -ブチルジメチルシリルオキシ)-5-(1-フェニル-2-オキソプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ〔3, 2-c〕チエノピリジン、2-トリイソプロピルシリルオキシ-5-(1-フェニル-2-オキソプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ〔3, 2-c〕チエノピリジン、 $\alpha$ -ブチルジメチルシリルオキシ-5-(1-フェニル-2-オキソプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ〔3, 2-c〕チエノピリジン、 $\alpha$ -ブチルジフェニルシリルオキシ-5-(1-フェニル-2-オキソプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ〔3, 2-c〕チエノピリジンのような $\alpha$ -アミノケトン類、およびこれらの $\alpha$ -アミノケトン類の分子内のフェニル基が、任意の位置において前記のハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基で置換されている化合物を挙げることができ、

【0066】好ましくは、 $\alpha$ -アミノケトン類の分子内のフェニル基が、任意の位置においてハロゲン原子で置換されている化合物であり、特に好ましくは、1-シクロプロピル-2-(2-フルオロフェニル)-2-(1-ピペリジノ)エタン、1-(2-フルオロフェニル)-(1-ピペリジノ)-4-ペンテン-2-オン、2-( $\alpha$ -ブチルジメチルシリルオキシ)-5-[1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソプロピル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ〔3, 2-c〕チエノピリジンである。

【0067】本発明の製法において、生成した $\alpha$ -アミノケトン類を含む反応混合物を得る方法は、通常の洗浄操作、分離操作を組合わせて行えばよく、例えば反応液に有機溶媒を添加し、水洗などにより無機塩基を除いた後に、溶媒抽出、減圧濃縮により粗生成物が得られる。さらに精製する場合には、例えばカラムクロマトグラフィーなどで精製すればよいが、精製方法は各化合物について適宜選択すればよい。

#### 【0068】

【発明の効果】本発明によれば、前記一般式(1)の $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類と一般式(2)の2級アミンまたはその塩とを、塩基存在下に、有機溶媒中で、反応させることにより、目的化合物である $\alpha$ -アミノケトン類を、穏和な条件下、収率、選択率よく製造することができる。また、特に $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシスルホン類は、脱離基としてスルホニル基を分子内に持つ化合物を使用しているので、副生するスルフィン酸は安定であり、スルフィニル基を脱離基として分子内に持つ化合物を使用した場合と異なり、悪臭は発生せず、かつ反応終了時に水洗することで簡単に除去可能である。

#### 【0069】

【実施例】以下に実施例および参考例を示す。

【0070】参考例1；1, 2-エポキシ-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルスルホニルエタンの製造

(1-クロロ-1-シクロプロピルメチル)フェニルスルホン760mg(3.3ミリモル)と2-フルオロベンズアルデヒド406mg(3.3ミリモル)とを、 $\alpha$ -ブタノール6ミリリットルとエチルエーテル3ミリリットルとからなる混合溶剤に溶解し、得られた混合溶液を10℃に冷却し、同温度を保ったまま、カリウム  $\alpha$ -ブトキシド369mg(3.3ミリモル)を含む $\alpha$ -ブタノール溶液4ミリリットルを滴下した。滴下終了後の混合溶液を、室温(20℃)で3時間攪拌して反応させた。得られた反応溶液に水10ミリリットルを加えて水洗し、抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、 $\alpha$ -ブタノールで減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(展開液； $n$ -ヘキサン：酢酸エチル=10：3)に付して1, 2-エポキシ-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルスルホニルエタン751mg(2.4ミリモル)を得た。(1-クロロ-1-シクロプロピルメチル)フェニルスルホン基準の収率=72.7%) IR(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ); 1325, 1155, 1237, 910, 828

MS(CI: m/z); 319( $\text{MH}^+$ ), 177  
NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ); 0.11~0.23(2H, m)

0.39~0.49(2H, m)

1.48~1.58(1H, m)

5.06(1H, s)

7.17~7.29(2H, m)

7.41~7.50(2H, m)

7.70~7.88(3H, m)

8.11~8.18(2H, m)

#### 【0071】実施例1

前記の参考例1で得られた1, 2-エポキシ-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルスルホニルエタン587mg(1.8ミリモル)と炭酸カリウム763mg(5.5ミリモル)とをアセトニトリル5ミリリットルに溶解し、得られたアセトニトリル溶液に、ピペリジン172mg(2ミリモル)を溶解したアセトニトリル5ミリリットルを滴下した後、6時間攪拌して反応させた。得られた反応溶液に、水10ミリリットルと塩化メチレン10ミリリットルとを加えて、抽出し、得られた有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、 $\alpha$ -ブタノールで減圧濃縮して1-シクロプロピル-2-(2-フルオロフェニル)-2-(1-ピペリジノ)エタン410mg(1.6ミリモル)を無色油状物として得た。〔1, 2-エポキシ-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルスルホニルエタン基準の収率=88.9%〕

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ); 1700 (C=O)

MS (CI: m/z); 262 ( $\text{MH}^+$ ), 192

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ); 0.76~1.07 (4H, m)

1.30~1.46 (2H, m)

1.57~1.65 (4H, m)

2.26~2.44 (5H, m)

4.55 (1H, s)

7.03~7.32 (4H, m)

【0072】参考例2; 4-クロロ-4-フェニルスルホニル-1-ブテンの製造

クロロメチルフェニルスルホン4.0g (21ミリモル)をテトラヒドロフラン20ミリモルに溶解して、得られたテトラヒドロフラン溶液を $-70^\circ\text{C}$ に冷却し、

1.6M n-ブチルリチウム n-ヘキサン溶液15.8ミリリットル (25.2ミリモル)を滴下した後、同温度を保ちながら30分間攪拌した。次いでアリルクロライド1.8g (23.1ミリモル)を、該テトラヒドロフラン溶液の温度が $-70^\circ\text{C}$ を保つ速度で滴下した後、同温度を保ちながら1時間攪拌した後、 $0^\circ\text{C}$ に昇温させ、同温度を保ったままさらに30分間攪拌した。得られた反応溶液を、減圧濃縮し、得られた残渣に1N-塩酸50ミリリットルと酢酸エチル30ミリリットルを加えて、抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧濃縮してオイル5.1gを得た。得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) に付して、4-クロロ-4-フェニルスルホニル-1-ブテン1.6g (6.9ミリモル)を得た。(クロロメチルフェニルスルホン基準の収率=32.9%)

MS (CI: m/z); 231 ( $\text{MH}^+$ )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ );

2.53~2.65 (1H, m)

3.14~3.23 (1H, m)

4.64~4.69 (1H, dd,  $J=10.3\text{ Hz}$ )

5.21~5.28 (2H, dd,  $J=6.7, 1.2\text{ Hz}$ ; dd,  $J=15.9, 1.2\text{ Hz}$ )

5.73~5.85 (1H, m)

7.57~7.64 (2H, m)

7.69~7.75 (1H, m)

7.95~7.99 (2H, m)

【0073】参考例3; 4,5-エポキシ-5-(2-フルオロフェニル)-4-フェニルスルホニル-1-ペンテンの製造

参考例2で得られた4-クロロ-4-フェニルスルホニル-1-ブテン1.6g (6.7ミリモル)と2-フルオロベンズアルデヒド839mg (6.7ミリモル)とを、 $\alpha$ -ブタノール12ミリリットルとエチルエーテル6ミリリットルとからなる混合溶剤に溶解し、得られた

混合溶液を $10^\circ\text{C}$ に保ったまま、カリウム  $\alpha$ -ブトキシド759mg (6.7ミリモル)を含む $\alpha$ -ブタノール溶液4ミリリットルを滴下した。滴下終了後の混合溶液を、アルゴン雰囲気下、室温 ( $20^\circ\text{C}$ ) に戻した後4時間攪拌して反応させた。得られた反応溶液に水23ミリリットルを加えて、水洗し、抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) に付して4,5-エポキシ-5-(2-フルオロフェニル)-4-フェニルスルホニル-1-ペンテン734mg (2.3ミリモル)を得た。(4-クロロ-4-フェニルスルホニル-1-ブテン基準の収率=34.3%)

MS (CI: m/z); 177 ( $\text{MH}-\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{H}$ )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ );

2.32~2.41 (1H, m)

2.51~2.60 (1H, m)

4.62~4.70 (1H, dd,  $J=17.1, 1.2\text{ Hz}$ )

4.81~4.86 (1H, dd,  $J=10.4, 1.2\text{ Hz}$ )

4.95 (1H, s)

5.40~5.53 (2H, m)

7.04~7.35 (4H, m)

7.57~7.75 (3H, m)

7.98~8.02 (1H, m)

【0074】実施例2

参考例3で得られた4,5-エポキシ-5-(2-フルオロフェニル)-4-フェニルスルホニル-1-ペンテン734mg (2.3ミリモル)と炭酸カリウム954mg (6.9ミリモル)とをアセトニトリル6ミリリットルに溶解し、得られたアセトニトリル溶液に、ピペリジン196mg (2.3ミリモル)を含むアセトニトリル溶液4ミリリットルを滴下し6時間攪拌した後、 $45^\circ\text{C}$ に昇温させ、同温度を保ったまま、さらに6時間加熱攪拌して反応させた。得られた反応溶液を室温 ( $20^\circ\text{C}$ ) まで冷却した後、水10ミリリットルと塩化メチレン20ミリリットルを加えて、抽出して有機層を得た。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮して油状物953mgを得た。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン: 酢酸エチル: トルエン=5:1:3) に付して、1-(2-フルオロフェニル)-1-(1-ピペリジノ)-4-ペンテン-2-オン397mg (1.5ミリモル)を得た。〔4,5-エポキシ-5-(2-フルオロフェニル)-4-フェニルスルホニル-1-ペンテン基準の収率=65.2%〕

MS (CI: m/z); 262 ( $\text{MH}^+$ )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ );

- 1.34~1.38 (2H, t, J=5.5 Hz)  
 1.49~1.57 (4H, q)  
 1.76~1.81 (2H, m)  
 2.29~2.31 (4H, d, J=4.9 Hz)  
 4.46 (1H, s)  
 6.34~6.84 (1H, m)  
 6.84~7.39 (6H, m)

【0075】参考例4：1-クロロ-1-フェニルスルホニルエタンの製造

クロロメチルフェニルスルホン4.0g (21ミリモル)をテトラヒドロフラン20ミリリットルに溶解し、得られたテトラヒドロフラン溶液を、-70℃に冷却した後、1.6M n-ブチルリチウム n-ヘキサン溶液14.4ミリリットル (23.1ミリモル)を滴下し-70℃に保ったまま1時間攪拌した。さらに、0℃に昇温させ、同温度を保ったまま1時間攪拌した後、ヨウ化メチル3.3g (23.1ミリモル)を同温度を保ったまま滴下した後1時間攪拌し、溶液の温度を0℃に昇温させ、0℃を保ったままさらに1時間攪拌して反応させた。

【0076】得られた反応溶液を、減圧濃縮し、得られた残渣に2N-塩酸30ミリリットルと塩化メチレン30ミリリットルを加えて、抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30ミリモルで洗浄した後、乾燥硫酸マグネシウムで乾燥し、汙過し、減圧濃縮してオイル状の1-クロロ-1-フェニルスルホニルエタン4.4g (純度65.6%、1-クロロ-1-フェニルスルホニルエタンとして14.2ミリモル)を得た。(クロロメチルフェニルスルホンを基準とする1-クロロ-1-フェニルスルホニルエタン収率=67.6%)

MS (CI: m/z); 205 (MH<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ);

- 1.83~1.83 (3H, d, J=6.72 Hz)  
 4.77~4.84 (1H, q)  
 7.58~7.63 (2H, m)  
 7.69~7.76 (1H, m)  
 7.95~8.02 (2H, m)

【0077】実施例3

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕ピリジン-2-オン・p-トルエンスルホン酸塩655mg (2.0ミリモル)とtert-ブチルジメチルシリルクロライド322mg (2.2ミリモル)とを塩化メチレン1.2ミリリットルに懸濁させ、得られた塩化メチレン懸濁液に、トリエチルアミン223mg (2.2ミリモル)を滴下し、1時間攪拌して反応させて、反応溶液1を得た。

【0078】2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕ピリジン (特願平6-244141号公報参

照)を含む反応溶液1に、参考例5で得られた1, 2-エポキシ-1-(2-フルオロフェニル)-2-フェニルスルホニルプロパン585mg (2.0ミリモル)とトリエチルアミン405mg (4.0ミリモル)とを加え、45℃に昇温させた後、同温度を保ちながら20時間加熱攪拌して反応させた。

【0079】得られた反応溶液2に、0.1Mリン酸緩衝液10ミリリットル (pH=6.87)と塩化メチレン10ミリリットルを加えて抽出し、有機層を得た。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、汉過し、減圧濃縮して油状物1.4gを得た。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:2)に付して、2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-[1-(2-フルオロフェニル)-2-オキソプロピル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔3, 2-c〕ピリジン415mg (1.0ミリモル)を得た。(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕ピリジン-2-オン・p-トルエンスルホン酸塩基準の収率=50.0%)

MS (CI: m/z); 420 (MH<sup>+</sup>), 372, 261

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ); 0.92 (9H, s)

0.95 (6H, s)

2.16 (3H, s)

2.69~2.87 (4H, m)

3.33~3.49 (2H, m)

4.67 (1H, s)

5.70 (1H, s)

7.26~7.75 (4H, m)

【0080】参考例6：(1-クロロ-1-シクロプロピルメチル)フェニルスルホンの製造

28%ナトリウムメトキシド (ナトリウムメトキシドとして3.9g、20.0ミリモル)メタノール溶液4ミリリットルにベンゼンチオール2.2g (20.0ミリモル)を含むメタノール溶液8ミリリットルを滴下し、0.5時間攪拌した。得られたメタノール混合液を0~5℃に冷却し、同温度を保つ速度でシクロプロピルブロマイド2.7g (20.0ミリモル)を含むメタノール溶液8ミリリットルを滴下した後、保温せず10時間攪拌して反応させた。得られた反応溶液1に、6N-水酸化ナトリウム水溶液10ミリリットルとヘキサン12ミリリットルを加えて抽出し、有機層を得た。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、汉過し、減圧濃縮して(シクロプロピルメチル)フェニルスルフィド3.1gを得た。

沸点: 96℃/3.5mmHg

【0081】前記の(シクロプロピルメチル)フェニルスルフィド3.0g (18.5ミリモル)を酢酸38ミリリットルに溶解し、得られた酢酸溶液に35%過酸化

水素水2.2g(22.2ミリモル)を含む酢酸38ミリリットルを滴下して、20時間攪拌して反応させた。得られた反応溶液2に、水250ミリリットルと塩化メチレン125ミリリットルを加えて、抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧乾燥してオイル状の粗精製(シクロプロピルメチル)フェニルスルホキシド5.9gを得た。

【0082】前記の粗精製(シクロプロピルメチル)フェニルスルホキシド1.7g(15ミリモル)、炭酸カルシウム1.2g(9.0ミリモル)、N-クロロスクシイミド4.0g(30ミリモル)と塩化メチレン20ミリリットルとを混合して、40℃で10時間攪拌した後、さらに室温(20℃)で48時間静置して反応させた。得られた反応溶液3に、4%ヨウ化ナトリウム水溶液16ミリリットルとエチルエーテル16ミリリットルとを加えて、抽出した。得られた有機層を、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液25ミリリットル、飽和食塩水16ミリリットルで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液; n-ヘキサン: 酢酸=10:3)に付し、(1-クロロ-1-シクロプロピルメチル)フェニルスルホキシド1.6gを

得た。

【0083】m-クロロ過安息香酸1.6g(9.0ミリモル)と塩化メチレン16ミリリットルとの混合溶液を、0~5℃に冷却し、前記(1-クロロ-1-シクロプロピルメチル)フェニルスルホキシド1.5g(6.9ミリモル)を含む塩化メチレン溶液16ミリリットルを滴下して、同温度を保ったまま10時間攪拌して反応させた。得られた反応溶液4に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液15ミリリットルと塩化メチレン15ミリリットルとを加えて、抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮してオイル状の(1-クロロ-1-シクロプロピルメチル)フェニルスルホンを2.3g(10.0ミリモル)を得た。(ベンゼンチオール基準の収率=50.0%)

IR(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ); 1325, 1152

MS(CI: m/z); 319( $\text{MH}^+$ ), 177

$^1\text{H}$ NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ );

0.61~0.86(4H, m)

1.34~1.41(1H, m)

4.23~1.27(1H, d,  $J=8.54\text{Hz}$ )

7.57~8.00(5H, m)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	FI	技術表示箇所
C 07 F 7/18			C 07 F 7/18	V
// C 07 B 61/00	3 0 0		C 07 B 61/00	3 0 0
C 07 C 317/14		7419-4H	C 07 C 317/14	
321/28		7419-4H	321/28	
C 07 D 303/48			C 07 D 303/48	

(72)発明者 安宅 喜久雄

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部  
興産株式会社宇部研究所内